



**处方信息要点**
**这些要点并不包括安全有效使用 ELAHERE 所需的所有信息。请查看 ELAHERE 的完整处方信息。**
**ELAHERE®（mirvetuximab soravtansine-gynx）注射液，用于静脉注射。**
**美国初始核准日期：2022**

<b>警告：眼毒性请参阅完整处方信息以获取完整的黑框警告。</b> <ul style="list-style-type: none"><li><b>ELAHERE 可导致严重眼毒性，包括视力障碍、角膜病变、眼睛干涩、畏光、眼痛和葡萄膜炎。（5.1、6.1）</b></li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li><b>在开始 ELAHERE 治疗之前、前 8 个周期中每隔一个周期，以及有临床指征时进行眼科检查，包括视力检查和裂隙灯检查。（2.3）</b></li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li><b>给予预防性人工泪液和眼用局部类固醇。（2.3、5.1）</b></li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li><b>如果发生眼毒性，请暂停使用 ELAHERE，直至症状改善，然后以相同或较低的剂量恢复用药。（2.4、5.1）</b></li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li><b>如果发生 4 级眼毒性，请停用 ELAHERE。（2.4，5.1）</b></li></ul>
--

<b>适应症和用途</b> <sup>(1)</sup> ，删除了加速批准文本	2024 年 3 月
剂量和给药方法 <sup>(2, 2. 2.4、2.5)</sup>	2024 年 3 月
警告和注意事项 <sup>(5.1、5.2、5.3、5.4)</sup>	2024 年 3 月

**适应症和用途**
ELAHERE 是一种叶酸受体 α（FRα）导向的抗体和微管抑制剂偶联物，适用于治疗患有耐铂 FRα 阳性上皮卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌，而且之前接受过一到三种全身治疗方案的患者。根据 FDA 批准的检测选择患者进行治疗。（1、2.1）

<b>剂量和给药方法</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>ELAHERE 通过静脉输注给药，仅可在 5% 葡萄糖注射液（美国药典级）中稀释。ELAHERE 与生理盐水不相容。（2.5）</li></ul>	
<b>完整处方信息：目录</b>	5.3 周围神经病变
<b>黑框警告</b>	5.4 胚胎 - 胎儿毒性
<b>1 适应症和用途</b>	<b>6 不良反应</b>
<b>2 剂量和给药方法</b>	6.1 临床试验经验
2.1 患者选择	<b>7 药物相互作用</b>
2.2 推荐剂量	7.1 其他药物对 ELAHERE 的影响
2.3 预用药和预防方案	<b>8 特殊人群中使用</b>
2.4 剂量调整	8.1 妊娠
2.5 制备和给药说明	8.2 哺乳
<b>3 剂型和规格</b>	8.3 具有生育能力的女性和男性
<b>4 禁忌症</b>	8.4 儿童使用
<b>5 警告与注意事项</b>	8.5 老年人使用
5.1 眼部疾病	8.6 肾功能不全
5.2 肺炎	8.7 肝功能不全

<b>警告：眼毒性</b> <ul style="list-style-type: none"><li><b>ELAHERE 可导致严重眼毒性，包括视力障碍、角膜病变、眼睛干涩、畏光、眼痛和葡萄膜炎 [ 见警告和注意事项 (5.1) 以及不良反应 (6.1) ]。</b></li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li><b>在开始 ELAHERE 治疗之前、前 8 个周期中每隔一个周期，以及有临床指征时进行眼科检查，包括视力检查和裂隙灯检查 [ 见剂量和给药方法 (2.3) ]。</b></li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li><b>给予预防性人工泪液和眼用局部类固醇 [ 见剂量和给药方法 (2.3) 以及警告和注意事项 (5.1) ]。</b></li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li><b>如果发生眼毒性，请暂停使用 ELAHERE，直至症状改善，然后以相同或较低的剂量恢复用药 [ 见剂量和给药方法 (2.4) 以及警告和注意事项 (5.1) ]。</b></li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li><b>如果发生 4 级眼毒性，请停用 ELAHERE [ 见剂量和给药方法 (2.4) 以及警告和注意事项 (5.1) ]。</b></li></ul>
---

<b>1 适应症和用途</b> <p>ELAHERE<sup>®</sup> 适用于治疗患有叶酸受体 α（FRα）阳性耐铂上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌，而且之前接受过一到三种全身治疗方案的患者。根据 FDA 批准的检测选择患者进行治疗 [ 见剂量和给药方法 (2.1) ]。</p>
<b>2 剂量和给药方法</b>
<b>2.1 患者选择</b> <p><b>润滑眼药水：</b> 建议在 ELAHERE 治疗期间根据需要每天至少使用润滑眼药水四次。指示患者使用润滑眼药水，并建议患者在使用眼用局部类固醇后等待至少 10 分钟再使用润滑眼药水 [ 见警告和注意事项 (5.1) ]。</p>
<b>2.2 推荐剂量</b> <p>ELAHERE 的推荐剂量是 6 mg/kg（调整的理想体重 [AIBW]），每 3 周（21 天周期）静脉输注一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性 [ 见剂量和给药方法 (2.5) ]。根据 AIBW 计算剂量可减少体重不足或超重患者的暴露差异性。</p> <p>ELAHERE 的总剂量根据每位患者的 AIBW 计算，公式如下：</p> <p>AIBW = 理想体重（IBW[kg]）+ 0.4<sup>*</sup>（实际体重 [kg] - IBW）</p> <p>女性 IBW [ 公斤 ] = 0.9<sup>*</sup> 身高 [ 厘米 ] - 92</p>
<b>2.3 预用药和必要的眼部护理</b>
<b>预用药</b> <p>每次输注 ELAHERE 前给予表 1 中列出的预用药，以减少输液相关反应（IRR）、恶心和呕吐的发生率和严重程度。</p>

- ELAHERE 的推荐剂量为 6mg/kg（调整的理想体重），每 3 周静脉输注一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。（2.2）
- 输注前使用皮质类固醇、抗组胺药和退热药。（2.3）
- 输注前使用止吐剂、眼用局部类固醇和润滑眼药水。（2.3、5.1）
- 请参阅完整处方信息，了解制备和给药说明以及发生不良反应时如何调整剂量。（2）

<b>剂型和规格</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>注射液：100 mg/20 mL（5 mg/mL）单剂量小瓶。（3）</li></ul>	
<b>禁忌症</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>无。（4）</li></ul>	
<b>警告和注意事项</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>肺炎：如果发生持续性或复发性 2 级肺炎，暂停使用 ELAHERE 并考虑减量。如果发生 3 级或 4 级肺炎，永久停用 ELAHERE。（2.4、5.2）</li> <li>周围神经病变： 监控患者是否有新发或恶化的周围神经病变。根据周围神经病变的严重程度暂停用药、减量或永久停用 ELAHERE。（2.4、5.3）</li> <li>胚胎 - 胎儿毒性： ELAHERE 可能会对胎儿造成伤害。告知对胎儿的潜在风险并使用有效的避孕措施。（5.4、8.1、8.3）</li></ul>	

**不良反**
最常见（≥ 20%）的不良反应（包括异常实验室结果）为天冬氨酸转氨酶升高、疲倦、丙氨酸转氨酶升高、视力模糊、恶心、碱性磷酸酶升高、腹泻、腹痛、角膜病变、周围神经病变、肌肉骨骼疼痛、淋巴细胞减少、血小板减少、低镁、低血红蛋白、眼睛干涩、便秘、白细胞减少、呕吐、低白蛋白、食欲下降和中性粒细胞减少。（6.1）

**如需报告疑似不良反应，请联系 ImmunoGen，电话：1-833-486-4646；FDA，电话：1-800-FDA-1088，网址：www.fda.gov/medwatch.**

<b>药物相互作用</b>	
<p>强效 CYP3A4 抑制剂：密切监控是否出现 ELAHERE 相关不良反应。（7.1）</p>	
<b>特殊人群中使用</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>哺乳：建议不要母乳喂养。（8.2）</li> <li>中度或重度肝功能不全：避免使用。（8.7）</li></ul>	

<b>请参阅第 17 节“患者咨询信息”和用药指南。</b>	<b>修订日期：2024 年 3 月</b>
<b>11 描述</b>	
<b>12 临床药理学</b>	12.1 作用机制
	12.2 药效学
	12.3 药代动力学
	12.6 免疫原性
<b>13 非临床毒理学</b>	13.1 致癌、致突变、生育能力受损
<b>14 临床研究</b>	
<b>15 参考文献</b>	
<b>16 供货方式 / 储存和处理</b>	
<b>17 患者咨询信息</b>	<sup>*</sup> 未列出完整处方信息中省略的章节或小节。

<b>表 1：每次 ELAHERE 输注前的预用药</b>			
预用药	给药途径	示例（或等效药物）	ELAHERE 输注前的给药时间
皮质类固醇	静脉	地塞米松，10 mg	至少提前 30 分钟
抗组胺药	口服或静脉	苯海拉明，25 至 50 mg	
退烧药	口服或静脉	对乙酰氨基酚，325 至 650 mg	
止吐药	口服或静脉	5-HT <sub>3</sub> 血清素受体拮抗剂或其他适当的药物	每次输注前及输注后（根据需要）

对于发生过输液相关反应（IRR）的患者，考虑在 ELAHERE 给药前一天给予额外的预用药，包括皮质类固醇。

眼科检查和预用药

**眼科检查：** 在开始 ELAHERE 治疗之前、前 8 个周期中每隔一个周期，以及有临床指征时进行眼科检查，包括视力检查和裂隙灯检查。

**眼用局部类固醇：** 建议使用眼用局部类固醇。必须先进行裂隙灯检查，才能用皮质类固醇药物，包括初始处方和续药处方）。从每次输注前一天开始，每只眼睛滴一滴眼用局部类固醇，每天 6 次，直至第 4 天；然后在每个 ELAHERE 周期第 5-8 天每只眼睛滴一滴，每天 4 次 [ 见警告和注意事项 (5.1) ]。

**2.4 剂量调整**

表 2 中列出了 ELAHERE 的减量水平，表 3 显示发生不良反应后如何调整 ELAHERE 的剂量。

<b>表 2：减量安排</b>	
	ELAHERE 剂量水平
首次减量	5 mg/kg AIBW，每 3 周一次（21 天周期）
第二次减量	4 mg/kg AIBW，每 3 周一次（21 天周期）

<sup>\*</sup> 如果患者无法耐受 4 mg/kg AIBW 的剂量，则永久停用。

<b>表 3：发生不良反应后的剂量调整</b>		
不良反应	不良反应的严重程度 <sup>1</sup>	剂量调整
<b>角膜炎 / 角膜病变</b> [ 见警告和注意事项 (5.1) 以及不良反应 (6.1) ]	非融合性浅层角膜炎	监控。
	融合性浅层角膜炎、角膜上皮缺损或最佳矫正视力下降 3 线或以上	暂停用药，直至症状改善或消失，然后维持相同剂量水平或考虑减量。
	角膜溃疡或基质混浊或最佳矫正远视力 20/200 或更差	暂停用药，直至症状改善或消失，然后降低一个剂量水平。
	角膜穿孔	永久停用。
<b>葡萄膜炎</b> [ 见警告和注意事项 (5.1) 以及不良反应 (6.1) ]	1 级 / 前房内无细胞	监控。
	2 级 / 前房内 1-2+ 个细胞或红斑	暂停用药，直至改善至 1 级或更低，然后将剂量维持在相同剂量水平。
	3 级 / 前房内 3+ 个细胞或红斑	暂停用药，直至改善至 1 级或更低，然后降低一个剂量水平。
	4 级 / 前房积脓	永久停用。
<b>肺炎</b> [ 见警告和注意事项 (5.2) 以及不良反应 (6.1) ]	1 级	监控。
	2 级	暂停用药，直至改善至 1 级或更低，然后维持相同剂量水平或考虑减量。
	3 或 4 级	永久停用。
<b>周围神经病变</b> [ 见警告和注意事项 (5.3) 以及不良反应 (6.1) ]	2 级	暂停用药，直至改善至 1 级或更低，然后降低一个剂量水平。
	3 或 4 级	永久停用。
	1 级	保持输注速度不变。

<sup>\*</sup> 中断输注并给予支持治疗。<sup>†</sup> 症状缓解后，以先前输注速度的 50% 恢复输注，如果没有出现进一步的症状，酌情提高输注速度，直至输注完成 [ 见剂量和给药方法 (2.5) ]。

<sup>†</sup> 在后续周期中给予额外的预用药 [ 见剂量和给药方法 (2.3) ]。

- 立即停止输注并给予支持治疗。
- 如果再次出现输液相关症状，建议患者寻求紧急治疗并立即通知医疗保健提供者。
- 永久停用。

2 级或 3 级：暂停用药，直至改善至 1 级或更低，然后在恢复用药时降低一个剂量水平。

<b>血液学</b> [ 见不良反应 (6.1) ]	3 或 4 级	暂停用药，直至改善至 1 级或更低，然后在恢复用药时降低一个剂量水平。
<b>其他不良反应</b> [ 见不良反应 (6.1) ]	3 级	暂停用药，直至改善至 1 级或更低，然后在恢复用药时降低一个剂量水平。
	4 级	永久停用。

<sup>\*</sup> 除非另有说明，否则采用美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准（NCI CTCAE）5.0 版。

**2.5 制备和给药说明**

**制备**

- ELAHERE 是一种危险化学品。遵循适用的特殊处理和处置程序<sup>1</sup>。
- 根据患者的 AIBW 计算剂量（mg）、所需溶液总体积（mL）和所需 ELAHERE 小瓶数 [ 见推荐剂量 (2.2) 和剂量调整 (2.4) ]。完整剂量需要不止一瓶。

- 从冰箱中取出 ELAHERE 小瓶，让其升温至室温。
- 只要溶液和容器允许，在给药前应目视检查瓶外药品是否有颗粒物质和变色。ELAHERE 是一种澄清至微乳白色的无色溶液。
- 轻轻转动并检查每个小瓶，然后再取出计算的 ELAHERE 剂量体积。**不要摇晃小瓶。**
- 使用无菌技术，取出计算出的 ELAHERE 剂量体积以进行后续稀释。
- ELAHERE 不含防腐剂，仅供单剂量使用。丢弃小瓶中剩余的任何未使用药物。

**稀释**

- 在给药前，ELAHERE 必须用 5% 葡萄糖注射液（美国药典级）稀释，最终浓度为 1 mg/mL 至 2 mg/mL。
- ELAHERE 与 0.9% 氯化钠注射液不相容。ELAHERE 不得与其他任何药物或静脉输液混合。
- 确定达到最终药物浓度所需的 5% 葡萄糖注射液（美国药典级）的体积。从预装静脉输液袋中取出多余的 5% 葡萄糖注射液（美国药典级）或将计算的 5% 葡萄糖注射液（美国药典级）体积添加到无菌空静脉输液袋中。然后，将计算的 ELAHERE 剂量体积添加到静脉输液袋中。
- 慢慢翻转输液袋数次，轻轻混合稀释的药物溶液，以确保混合均匀。**不要摇晃或搅动。**
- 如果不立即使用稀释的输注溶液，溶液在环境温度 [18°C 至 25°C（64.4°F 至 77°F）] 下保存的时间不得超过 8 小时（包括输注时间），在冷藏条件 [2°C 至 8°C（36°F 至 46°F）] 下保存的时间不得超过 12 小时。如果冷藏，请在给药前让输液袋达到室温。冷藏后，稀释的输液应在 8 小时内（包括输注时间）给药。
- 不要冷冻**配制好的输液。

**给药**

- 给药前，目视检查 ELAHERE 静脉输液袋是否有颗粒物质和变色。
- 在 ELAHERE 给药前给予预用药 [ 见预用药和预防方案 (2.3) ]。
- 给药时，仅使用 0.2 或 0.22 μm 聚醚砜（PES）在线过滤器静脉输注 ELAHERE。请勿使用其他膜材料。

- 以 1 mg/min 的速度静脉输注初始剂量。如果以 1 mg/min 的速度输注在 30 分钟后耐受良好，输注速度可增加至 3 mg/min。如果以 3 mg/min 的速度输注在 30 分钟后耐受良好，输注速度可增加至 5 mg/min。
- 如果上一次输注时没有发生输液相关反应，则后续输注应以最大耐受速度开始，并可根据耐受情况将输注速度增加至最大输注速度 5 mg/min。
- 输注后，用 5% 葡萄糖注射液（美国药典级）冲洗静脉管线，以确保输注完整剂量。冲洗时，请勿使用其他任何静脉输液。

**3 剂型和规格**

注射：100 mg/20 mL（5 mg/mL）澄清至微乳白色无色溶液，装在单剂量小瓶中。

**4 禁忌症**

无。

**5 警告与注意事项**

**5.1 眼部疾病**

ELAHERE 可导致严重眼部不良反应，包括视力障碍、角膜病变、眼睛干涩、畏光、眼痛和葡萄膜炎。接受 ELAHERE 治疗的卵巢癌患者中有 59% 发生眼部不良反应。11% 的患者出现 3 级眼部不良反应，包括视力模糊、角膜病变（角膜疾病）、眼睛干涩、白内障、畏光和眼痛；两名患者（0.3%）出现 4 级事件（角膜病变和白内障）。最常见（> 5%）的眼部不良反应是视力模糊（48%）、角膜病变（36%）、眼睛干涩（27%）、白内障（16%）、畏光（14%）和眼痛（10%）。[ 见不良反应 (6.1) ]。

首次发生眼部不良反应的中位时间为 5.1 周（范围：（0.1-68.6）。发生眼部事件的患者中，53% 的患者在最后一次随访时完全缓解；38% 的患者出现部分改善（定义为严重程度从最差的级别降低了一个或多个级别）。眼部不良反应导致 1% 的患者永久停用 ELAHERE。

建议在 ELAHERE 治疗期间给予预用药，并使用润滑和眼用局部类固醇眼药水 [ 见剂量和给药方法 (2.3) ]。建议患者在 ELAHERE 治疗期间避免佩戴隐形眼镜，除非医疗保健提供者指示可以佩戴。

将患者转交给眼科护理专业人员进行治疗检查，包括在治疗开始前、前 8 个周期中每隔一个周期，以及有临床指征时进行视力检查和裂隙灯检查。如果患者出现任何新发或恶化的眼部症状和体征，请立即将患者转交给眼科护理专业人员。

监控眼毒性，并根据眼部不良反应的严重程度和持续性暂停、减量或永久停用 ELAHERE。[ 见剂量和给药方法 (2.4) ]。

**5.2 肺炎**

接受 ELAHERE 治疗的患者可能会发生严重、危及生命或致命的间质性肺炎（ILD），包括肺炎。

接受 ELAHERE 治疗的患者中有 10% 发生肺炎，其中 1% 的患者发生 3 级事件，1 例患者（0.1%）发生 4 级事件。一名患者（0.1%）因肺炎和肺转移而导致呼吸衰竭死亡。一名患者（0.1%）因不明原因的呼吸衰竭死亡。

肺炎导致 3% 的患者永久停用 ELAHERE。

监控患者是否有肺炎的肺部症状和体征，其中可能包括缺氧、咳嗽、呼吸困难或影像检查显示间质浸润。应通过适当的检查排除感染性、肿瘤性和其他导致此类症状的原因。对于出现持续性或复发性 2 级肺炎的患者，暂停使用 ELAHERE，直至症状缓解至 ≤ 1 级并考虑减量。发生 3 级或 4 级肺炎的患者应永久停用 ELAHERE [ 见剂量和给药方法 (2.4) ]。无症状的患者可以在密切监控下继续使用 ELAHERE。

**5.3 周围神经病变**

临床试验中，接受 ELAHERE 治疗的卵巢癌患者中有 36% 发生周围神经病变；3% 的患者出现 3 级周围神经病变。周围神经病变不良反应包括周围神经病变（20%）、周围感觉神经病变（9%）、感觉异常（6%）、神经毒性（3%）、感觉减退（1%）、周围运动神经病变（0.9%）、多发性神经病变（0.3%）和周围感觉运动神经病（0.1%）。

周围神经病变发病的中位时间为 5.9 周（范围：0.1-126.7）。发生周围神经病变的患者中，23% 的患者在最后一次随访时完全缓解，12% 的患者出现部分改善（定义为严重程度从最差的级别降低了一个或多个级别）。0.7% 的患者因周围神经病变而停用 ELAHERE。

监控患者是否有神经病变的症状和体征，例如感觉异常、刺痛或烧灼感、神经性疼痛、肌肉无力或感觉迟钝。对于出现新发或恶化的周围神经病变患者，根据周围神经病变的严重程度暂停用药、减量或永久停用 ELAHERE [ 见剂量和给药方法 (2.4) ]。

**5.4 胚胎 - 胎儿毒性**

根据作用机制，ELAHERE 含有基因毒性化合物（DM4）并影响活跃分裂的细胞，因此在孕妇中给药可能会造成胚胎 - 胎儿伤害。

告知孕妇对胎儿的潜在风险。建议有生育能力的女性在 ELAHERE 治疗期间和接受最后一剂后 7 个月内使用有效的避孕措施 [ 见特殊人群中使用 (8.1、8.3) ]。

**6 不良反应**

产品说明书中其他地方讨论了以下不良反应：

- 眼部疾病 [ 见警告和注意事项 (5.1) ]。
- 肺炎 [ 见警告和注意事项 (5.2) ]。
- 周围神经病变 [ 见警告和注意事项 (5.3) ]。

**6.1 临床试验经验**

临床试验是在各种条件下进行的，因此一种药物临床试验中观察到的不良反应率不能直接与另一种药物临床试验中观察的发生率进行比较，并且可能无法反映临床实践中观察到的发生率。

警告和注意事项中描述的汇总安全人群反映了研究 0416、研究 0403（NCT02631876）和研究 0401（NCT01609556）中 682 名患有上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的 ELAHERE 暴露情况。这些患者每 3 周静脉输注一次药物，剂量为 6 mg/kg AIBW，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。中位治疗时间为 4.4 个月（范围：1.0-30.0）。在汇总安全人群中，最常见（≥ 20%）的不良反应（包括异常实验室室结果）为天冬氨酸转氨酶升高、疲倦、丙氨酸转氨酶升高、视力模糊、恶心、碱性磷酸酶升高、腹泻、腹痛、角膜病变、周围神经病变、肌肉骨骼疼痛、淋巴细胞减少、血小板减少、低镁、低血红蛋白、眼睛干涩、便秘、白细胞减少、呕吐、低白蛋白、食欲下降和中性粒细胞减少。

**上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌**

研究 0416

在研究 0416 中评估了 ELAHERE 的安全性，该研究是一项多中心、开放标签、主动对照、随机、双组研究，受试者为耐铂上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者（n=453） [ 见临床研究 (14) ]。患者每 3 周接受一次 ELAHERE 6 mg/kg AIBW，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。中位治疗时间为 5 个月（范围：0.69-27.4）。

接受 ELAHERE 治疗的患者中有 24% 发生严重不良反应。最常见（≥ 2%）的严重不良反应是便秘（5%）、腹痛（3%）和胸腔积液（3%）。3% 的患者发生致命不良反应，包括肠梗阻、麻痹性肠梗阻时呼吸困难、中性粒细胞减少性败血症、心脏衰竭、呼吸衰竭、缺血性中风和肺栓塞。

9% 的患者因不良反应而永久停用 ELAHERE。导致永久停药的最常见（≥ 1%）不良反应是肺炎（2%）、视力模糊（1%）和周围神经病变（1%）。

在接受 ELAHERE 治疗的患者中，54% 的患者因不良反应而导致推迟 ELAHERE 治疗。导致 ≥ 3% 的患者需要推迟给药的不良反应包括视力模糊（22%）、角膜病变（19%）、眼睛干涩（7%）、中性粒细胞减少（6%）、肺炎（6%）、畏光（5%）、白内障（4%）和周围神经病变（4%）。

34% 的患者因不良反应而减少 ELAHERE 剂量。导致 ≥ 3% 的患者减量的不良反应包括视力模糊（14%）、角膜病变（10%）、周围神经病变（6%）和眼睛干涩（5%）。

表 4 和表 5 分别总结了研究 0416 中 ELAHERE 组 ≥ 10% 的患者发生的不良反应和异常实验室结果。**表 4：研究 0416 中 ELAHERE 组 ≥ 10% 的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者中发生的不良反应**

不良反应	ELAHERE（n=218）		化疗 <sup>*</sup> （n=207）	
	所有级别（%）	3-4 级（%）	所有级别（%）	3-4 级（%）
<b>胃肠系统疾病</b>				
腹痛 <sup>†</sup>	34	3	23	2
腹泻	29	1	17	0.5
便秘	27	0	19	1
恶心	27	2	29	2
呕吐	18	3	18	1
<b>眼部疾病</b>				
视力模糊 <sup>‡</sup>	45	9	3	0
角膜病变 <sup>†</sup>	37	11	0	0
眼睛干涩 <sup>†</sup>	29	3	5	0
畏光	18	0.5	0.5	0
白内障 <sup>^</sup>	16	3	0.5	0
<b>全身性疾病及给药部位反应</b>				
疲倦 <sup>†</sup>	47	3	41	7
<b>神经系统疾病</b>				
周围神经病变 <sup>^</sup>	37	4	23	4
头痛	14	0	10	0
<b>各肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>				
肌肉骨骼疼痛 <sup>*</sup>	31	1	21	2
<b>代谢和营养失调</b>				
食欲下降	18	1	14	1
<b>呼吸系统、胸部和纵膈疾病</b>				
肺炎 <sup>‡</sup>	10	0.5	0.5	0

<sup>\*</sup> 化疗：紫杉醇、聚乙二醇脂质体阿霉素（PLD）、拓扑替康。

<sup>†</sup> 视力模糊包括视力模糊、玻璃体飞蚊症、视力下降、复视、调节障碍、视力障碍。

<sup>‡</sup> 角膜病变包括角膜糜烂、角膜上皮微囊肿、角膜炎、角膜病变、角膜沉积物、点状角膜炎和角膜混浊。

<sup>^</sup> 眼睛干涩包括眼睛干涩和流泪增多。

<sup>^</sup> 白内障包括白内障和核性白内障。

<sup>\*</sup> 疲倦包括疲乏和无力。

<sup>†</sup> 腹痛包括腹痛、上腹痛、下腹痛和腹部不适。

<sup>‡</sup> 周围神经病变包括周围神经病、周围感觉神经病、周围运动神经病、感觉异常、感觉减退、多发性神经病、神经毒性和周围感觉运动神经病。

<sup>\*</sup> 肌肉骨骼疼痛包括背痛、肌痛、颈部疼痛、关节痛、肌肉骨骼疼痛、非心源性胸痛、骨痛、四肢疼痛、肌肉骨骼僵硬、肌肉骨骼酸痛和肌肉骨骼不适。

<sup>†</sup> 肺炎包括肺炎、间质性肺炎、呼吸衰竭和机化性肺炎。

研究 0416 中 ELAHERE 组 <10% 的患者中发生的临床相关不良反应包括输液相关反应 / 过敏（8%）。

<b>表 5：研究 0416 中 ELAHERE 组 ≥ 10% 的患者中观察到的某些异常实验室结果（任一级别）</b>				
异常实验室结果	ELAHERE（n=218）		化疗（n=207）	
	所有级别 %	3-4 级 %	所有级别 %	3-4 级 %
<b>肝功能检查</b>				
天冬氨酸转氨酶升高	57	0	14	0
丙氨酸转氨酶升高	38	1	15	1



<b>ELAHERE 最常见的副作用和异常实验室结果包括：</b>
<div><ul style="list-style-type: none"><li>血中肝酶升高</li><li>感觉疲倦</li><li>视力模糊</li><li>恶心</li><li>腹泻</li><li>胃区（腹部）疼痛</li><li>角膜（眼睛的一部分）变化</li><li>周围神经病变</li><li>肌肉、骨骼或关节疼痛</li><li>红细胞或白细胞减少</li><li>血小板减少</li><li>低血镁</li><li>眼睛干涩</li><li>便秘</li><li>呕吐</li><li>低白蛋白</li><li>食欲下降</li></ul></div>
如果发生某些副作用，您的医疗保健提供者可能会改变您的 ELAHERE 剂量、推迟治疗或完全停止治疗。
这些副作用并不是 ELAHERE 可能导致的所有副作用。
请致电您的医生，咨询与副作用有关的医学建议。您可以向 FDA 报告副作用，电话 1-800-FDA-1088。
<b>有关安全有效使用 ELAHERE 的一般信息。</b>
有时开药的目的与用药指南中列出的目的不同。如果您想了解有关 ELAHERE 的更多信息，请咨询您的医疗保健提供者。您可以向药剂师或医疗保健提供者索取为医疗保健专业人员编写的有关 ELAHERE 的信息。
<b>ELAHERE 有哪些成分？</b>
<b>活性成分：</b> mirvetuximab soravtansine-gynx
<b>非活性成分：</b> 冰醋酸、聚山梨酯 20、乙酸钠、蔗糖、注射用水。
生产厂家：ImmunoGen, Inc., Waltham, MA 02451 美国执照 2288 ELAHERE® 是 ImmunoGen, Inc. 拥有的注册商标。 ©2024 ImmunoGen, Inc. 如需了解更多信息，请访问 www.immunogen.com 或致电 1-833-486-4646。

<span></span> 本用药指南已获得美国食品和药物管理局的批准。
<span></span> 修订日期：2024年3月

US-MIRV-2300416 2024年3月

研究 0417

在研究 0417 中评估了 ELAHERE 的安全性，该研究是一项单组、开放标签研究，受试者为耐铂上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者（n=106）[*见临床研究（14）*]。

患者每 3 周接受一次 ELAHERE 6 mg/kg AIBW，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。中位治疗时间为 4.2 个月（范围：0.7-13.3）。

接受 ELAHERE 治疗的患者中有 31% 发生严重不良反应。最常见（≥ 2%）的严重不良反应是肠梗阻（8%）、腹水（4%）、感染（3%）和胸腔积液（3%）。2% 的患者发生致命不良反应，包括小肠梗阻（1%）和肺炎（1%）。

11% 的患者因不良反应而永久停用 ELAHERE，导致永久停药的最常见（≥ 2%）不良反应是肠梗阻（2%）和血小板减少症（2%）。一名患者（0.9%）由于视力障碍（单侧 BCVA 下降至 ≤ 20/200，停药后恢复至基线）永久停用 ELAHERE。

在接受 ELAHERE 治疗的患者中，39% 的患者因不良反应而导致推迟 ELAHERE 治疗。导致 ≥ 3% 的患者需要推迟给药的不良反应包括视力模糊（15%）、角膜病变（11%）、中性粒细胞减少（6%）、眼睛干涩（5%）、白内障（3%）和 γ-谷氨酰转酶升高（3%）。

20% 的患者因不良反应而减少 ELAHERE 剂量。导致 ≥ 3% 的患者减量的不良反应包括视力模糊（9%）和角膜病变（7%）。

表 6 总结了研究 0417 中 ELAHERE 组 ≥ 10% 的患者发生的不良反应。

<b>不良反应</b>	<b>所有级别 N=106 (%)</b>	<b>3-4 级 N=106 (%)</b>
<b>眼部疾病</b>		
视力模糊 <sup>a</sup>	50	7
角膜病变 <sup>†</sup>	37	9
眼睛干涩 <sup>‡</sup>	27	2
白内障	18	3
畏光	17	0
眼痛 <sup>§</sup>	10	0
<b>全身性疾病</b>		
疲劳	49	3
<b>胃肠道系统疾病</b>		
恶心	40	0
腹痛 <sup>*</sup>	36	7
腹泻	31	3
便秘	30	1
呕吐	19	0
腹胀	11	0
<b>神经系统疾病</b>		
周围神经病变 <sup>¶</sup>	33	2
<b>代谢和营养失调</b>		
食欲下降	18	1
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>		
关节痛	17	0
肌痛	10	0
<b>呼吸系统、胸部和纵膈疾病</b>		
呼吸困难 <sup>‡</sup>	12	0

<sup>a</sup> 视力模糊包括视力模糊、玻璃体飞蚊症、视力下降、复视、调节障碍、视力障碍和屈光障碍。

<sup>†</sup> 角膜病变包括角膜疾病、角膜上皮微囊肿、角膜上皮缺损、角膜炎、角膜病变、角膜沉积物和点状角膜炎。

<sup>‡</sup> 眼睛干涩包括眼睛干涩和流泪增多。

<sup>§</sup> 眼痛包括眼痛和眼部不适。

<sup>\*</sup> 疲倦包括疲乏和无力。

<sup>¶</sup> 腹痛包括腹痛、上腹痛、下腹痛和腹部不适。

<sup>¶</sup> 周围神经病变包括周围神经病、周围感觉神经病、周围运动神经病、感觉异常、感觉减退、多发性神经病和神经毒性。

<sup>¶</sup> 呼吸困难包括呼吸困难和劳力性呼吸困难。

研究 0417 中 ELAHERE 组 <10% 的患者中发生的临床相关不良反应包括输液相关反应 /过敏（9%）、肺炎（8%）和葡萄膜炎（1%）。

表 7 总结了研究 0417 中观察到的异常实验室结果。

**表 7：ELAHERE 组患者中观察到的某些异常实验室结果（≥ 10%：任一级别；≥ 2%：3-4 级）**

	<b>ELAHERE*</b>	
<b>异常实验室结果</b>	<b>所有级别 (%)</b>	<b>3-4 级 (%)</b>
<b>肝功能检查</b>		
天冬氨酸转氨酶升高	50	2
丙氨酸转氨酶升高	39	2
碱性磷酸酶升高	30	1
<b>血液学指标 <sup>*</sup></b>		
淋巴细胞减少	35	7
白细胞减少	26	1
中性粒细胞减少	26	3
血红蛋白下降	25	3
血小板减少	18	2
<b>血生化</b>		
低白蛋白	31	1
低镁	27	2
肌肝升高	16	0
低钾	15	4

<sup>\*</sup> 根据具有基线值和至少一个治疗后值的患者人数，计算发生率时分母为 98-101。

**免疫原性：抗药抗体相关不良反应**

在研究 0416、0417、0401 和 0403 中，上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者每 3 周静脉输注一次 ELAHERE 6 mg/kg AIBW，9%（57/626）的患者产生了抗药抗体。抗药抗体阳性患者和抗药抗体阴性患者中，输液反应（包括支气管痉挛、红斑、眼睑红肿、潮红、过敏、眶周水肿、皮疹、过敏性皮炎、面部水肿）的发生率分别为 26%（15/57）和 7%（41/569）[*见临床药理学（12.6）*]。

**7 药物相互作用**

**7.1 其他药物对 ELAHERE 的影响**

**强效 CYP3A4 抑制剂**

DM4 是 CYP3A4 底物。ELAHERE 与强效 CYP3A4 抑制剂同时使用可能会增加未结合的 DM4 暴露水平[*见临床药理学（12.3）*]，这可能会增加发生 ELAHERE 相关不良反应的风险[*见不良反应（6）*]。如果与强效 CYP3A4 抑制剂同时使用 ELAHERE，应密切监控患者是否出现 ELAHERE 相关不良反应[*见警告和注意事项（5）*]。

**8 特殊人群中使用**

**8.1 妊娠**

**风险概况**

根据作用机制，ELAHERE 含有基因毒性化合物（DM4）并影响活跃分裂的细胞，因此在孕妇中给药可能会对胚胎-胎儿造成伤害[*见临床药理学（12.1）*]以及非临床毒理学[*13.1）*]。已知人免疫球蛋白 G（IgG）可以穿过胎盘屏障。因此，ELAHERE 有可能从母亲传播给发育中的胎儿<sup>1</sup>。没有有关孕妇使用 ELAHERE 的可用人体的数据，因此不了解药物相关风险。尚未针对 mirvetuximab soravtansine-gynx 进行生殖或发育动物毒性研究。告知患者对胎儿的潜在风险。

尚不了解该特殊人群中发生重大先天缺陷和流产的背景风险估计。在美国一般人群中，临床确认妊娠中发生重大先天缺陷和流产的背景风险估计分别为 2-4% 和 15-20%。

**数据**

*动物数据：* 尚未针对 mirvetuximab soravtansine-gynx 进行生殖或发育动物毒性研究。ELAHERE 的细胞毒性成分 DM4 会破坏微管功能，具有遗传毒性，并且可能对活跃分裂的细胞产生毒性，表明 ELAHERE 有可能导致胚胎毒性和致畸性。

**8.2 哺乳**

**风险概况**

没有关于 mirvetuximab soravtansine-gynx 是否会进入母乳或对母乳喂养儿童或产奶量的影响的数据。母乳喂养的儿童可能会出现严重不良反应，因此建议女性在 ELAHERE 治疗期间以及最后一次给药后 1 个月内不要母乳喂养。

**8.3 具有生育能力的女性和男性**

如果孕妇接受 ELAHERE 治疗，可能会对胚胎 - 胎儿造成伤害[*见特殊人群中使用（8.1）*]。

**妊娠检测**

在开始 ELAHERE 治疗之前，检查有生育能力的女性是否怀孕。

**避孕**

女性：建议有生育能力的女性在 ELAHERE 治疗期间以及最后一次给药后 7 个月内使用有效的避孕措施。

**8.4 儿童使用**

尚未确定 ELAHERE 在儿科患者中的安全性和有效性。

**8.5 老年人使用**

在各项研究中接受 ELAHERE 治疗的 682 名上皮性卵巢癌患者中，44% 的患者年龄 ≥ 65 岁。≥ 65 岁患者中有 51% 发生 ≥ 3 级不良反应，65 岁以下患者中发生率为 45%。与年轻患者相比，≥ 65 岁患者在疗效或安全性方面没有观察到有临床意义的差异。年龄对 ELAHERE 药代动力学没有临床上有意义的影响[*见临床药理学（12.3）*]。

**8.6 肾功能不全**

对于轻中度肾功能不全（CLcr 30-89 mL/min）的患者，不建议调整 ELAHERE 的剂量。尚不了解严重肾功能不全（CLcr 15 <30 mL/min）或终末期肾病对 ELAHERE 的影响[*见临床药理学（12.3）*]。

**8.7 肝功能不全**

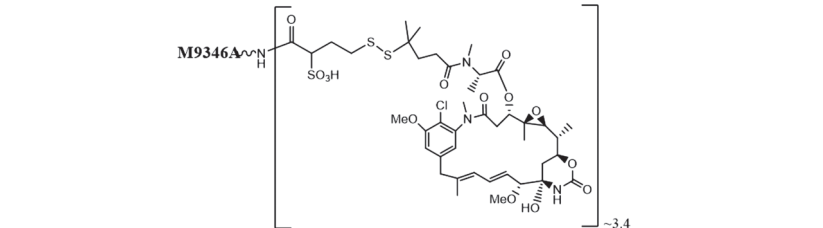
中度或重度肝功能不全（总胆红素 >1.5 ULN）患者应避免使用 ELAHERE。

对轻度肝功能不全患者（总胆红素 ≤ ULN 和 AST>ULN，或总胆红素 >1-1.5 ULN 和任何 AST 水平），不建议调整 ELAHERE 的剂量[*见临床药理学（12.3）*]。

**11 描述**

Mirvetuximab soravtansine-gynx 是一种叶酸受体 α（FRα）导向的抗体药物偶联物（ADC），其包括三个部分：1）抗 FRα 单克隆 IgG1 抗体；2）小分子抗微管蛋白剂 DM4（美登素衍生物）；以及 3）磺基 -SPDB（1-(2,5- 二氧吡咯烷 -1-基）氧基 -1- 氧代 -4-( 吡啶 -2- 基二磺基）丁烷 -2- 磺酸）连接器，可以将 DM4 共价连接到 mirvetuximab 抗体。Mirvetuximab soravtansine-gynx 的分子量约为 150 kDa。每个抗体分子平均附着 3.4 个 DM4 分子。Mirvetuximab soravtansine-gynx 是通过抗体和小分子成分之间化学结合产生的。该抗体由哺乳动物（中国仓鼠卵巢）细胞产生，小分子成分通过化学合成产生。

Mirvetuximab soravtansine-gynx 具有以下结构：



ELAHERE（mirvetuximab soravtansine-gynx）注射液以无菌、不含防腐剂、澄清至微乳白色、无色溶液形式提供，单剂量小瓶中含有 100 mg/20 mL mirvetuximab soravtansine-gynx。每毫升溶液含 5 mg mirvetuximab soravtansine-gynx、冰醋酸（0.22 mg）、聚山梨酯 20（0.1 mg）、乙酸钠（0.53 mg）、蔗糖（90 mg）和注射用水。pH 值约为 5.0。

ELAHERE 瓶塞生产时未使用天然乳胶。

**12 临床药理学**

**12.1 作用机制**

Mirvetuximab soravtansine-gynx 是一种抗体药物偶联物（ADC）。该抗体是一种嵌合 IgG1，靶向叶酸受体 α（FRα）。小分子 DM4 是一种微管抑制剂，通过可裂解的连接器连接到抗体上。与

FRα 结合后，mirvetuximab soravtansine-gynx 被内化，然后通过蛋白水解裂解在细胞内释放 DM4。DM4 破坏细胞内的微管网络，导致细胞周期停滞和细胞凋亡。

**12.2 药效学**

**暴露 - 反应关系**

较高的 mirvetuximab soravtansine-gynx 暴露量与较高的总体缓解率和较长的中位 PFS 和 OS 相关；较高的 mirvetuximab soravtansine-gynx 暴露量也与较高的眼部不良反应发生率以及周围神经病变发生率的轻微增加相关。

**心脏电生理学**

在批准的推荐剂量下，ELAHERE 不会导致平均 QTc 间期大幅增加（>10 毫秒）。

**12.3 药代动力学**

除非另有说明，药代动力学研究是在接受 mirvetuximab soravtansine-gynx 0.16 mg/kg 至 8.7 mg/kg（调整的理想体重 [AIBW]）（为批准的推荐剂量 6 mg/kg AIBW 的 0.03 倍至 1.4 倍）的患者中进行的。

表 8 总结了第一个周期（3 周）给药后 mirvetuximab soravtansine-gynx、未结合的 DM4 及其代谢物 S- 甲基 -DM4 的暴露参数。在静脉输注接近结束时观察到 mirvetuximab soravtansine-gynx 峰浓度，给药后第二天观察到未结合 DM4 峰浓度，给药后大约三天观察到 S- 甲基 -DM4 峰浓度。一个周期（3 周）后，mirvetuximab soravtansine-gynx、DM4 和 S- 甲基 -DM4 达到稳态浓度。多个周期后，mirvetuximab soravtansine-gynx、DM4 和 S- 甲基 -DM4 很少积累。

**表 8：第一个周期后（剂量：6 mg/kg）Mirvetuximab Soravtansine-gynx、未结合的 DM4 和 S- 甲基 -DM4 的暴露参数**

	<b>Mirvetuximab Soravtansine-gynx 平均值（± 标准差）</b>	<b>未结合的 DM4 平均值（± 标准差）</b>	<b>S- 甲基 -DM4 平均值（± 标准差）</b>
C <sub>max</sub>	137.3 (±62.3) µg/mL	4.1 (±2.3) ng/mL	7.0 (±6.8) ng/mL
AUC <sub>0-∞</sub>	20.6 (±6.8) h*mg/mL	530 (±245) h*ng/mL	1848 (±1585) h*ng/mL

C<sub>max</sub>：药峰浓度，AUC<sub>∞</sub>：给药时间（21 天）内药时曲线下面积。

**分布**

Mirvetuximab soravtansine-gynx 的稳态分布容积为 2.6（±2.9）L（平均值 ± 标准差）。

体外实验显示 DM4 和 S- 甲基 -DM4 的人血浆蛋白结合率 >99%。

**清除**

Mirvetuximab soravtansine-gynx 的总血浆清除率（平均值 [CV%]）为 19 mL/小时（52%），首次给药后平均终末期半衰期为 4.8 天，在大约 24 天达到稳态。未结合 DM4 的总血浆清除率（平均值 [CV%]）为 14 L/小时（31%），平均终末期半衰期为 2.8 天。S- 甲基 -DM4 的的总血浆清除率（平均值 [CV%]）为 4.3 L/小时（64%），平均终末期半衰期为 5 天。

**代谢**

Mirvetuximab soravtansine-gynx 的单克隆抗体部分预计将通过分解代谢途径代谢成小肽。未结合的 DM4 和 S- 甲基 -DM4 通过 CYP3A4 进行代谢。在人血浆中，DM 和 S- 甲基 -DM4 被确定为主要循环代谢物，分别约占 mirvetuximab soravtansine-gynx AUC 的 0.4% 和 1.4%。

**排泄**

输注 24 小时内，尿液检测显示 S- 甲基 -DM4 和 DM4- 磺基 -SPDB- 赖氨酸是主要代谢物。

**特殊人群**

根据年龄（32-89 岁）、种族（白人、黑人或亚裔）、体重（36-136 kg）、轻度肝功能不全（总胆红素 ≤ ULN 和 AST>ULN，或总胆红素 >1-1.5 ULN 和任何 AST 值），或轻度肾功能不全（CLcr 30-89 mL/min）等因素分组时，均未观察到 mirvetuximab soravtansine-gynx 的药代动力学存在任何临床显著差异。

尚不了解中重度肝功能不全（总胆红素 >1.5 ULN 和任何 AST 值）或重度肾功能不全（CLcr 15-30 mL/min）患者中 mirvetuximab soravtansine-gynx 的药代动力学。

**药物相互作用研究**

**临床研究和基于模型的方法**

尚未进行临床研究来评估 mirvetuximab soravtansine-gynx 的潜在药物相互作用。

同时接受弱效或中效 CYP3A4 抑制剂或 P- 糖蛋白（P-gp）抑制剂的患者与未同时接受任何抑制剂的患者之间没有暴露差异。

**体外研究**

*细胞色素 P450（CYP）酶：* 未结合的 DM4 是 CYP3A4 的时间依赖性抑制剂。未结合的 DM4 和 S- 甲基 -DM4 不是 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 或 CYP3A 的抑制剂。DM4 和 S- 甲基 -DM4 不是 CYP1A2、CYP2B6 或 CYP3A4 的诱导剂。

*转运系统：* 未结合的 DM4 和 S- 甲基 -DM4 是 P-gp 的底物，但不是 P-gp 的抑制剂。

**12.6 免疫原性**

观察到的抗药抗体（ADA）（包括中和抗体）发生率高度依赖于检测方法的敏感性和特异性。检测方法差异导致无法对下述研究中 ADA 发生率与其他研究中 mirvetuximab soravtansine-gynx 的 ADA 发生率进行有意义的比较。

在研究 0416、0417、0401 和 0403 中，上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者每 3 周静脉输注一次 mirvetuximab soravtansine-gynx（剂量：6 mg/kg AIBW），中位治疗时间为 4.4 个月，9%（57/626）的患者产生抗 mirvetuximab soravtansine-gynx 抗体。47%（27/57）的 ADA 阳性患者检测到中和抗体。

在 ADA 阳性和 ADA 阴性患者之间，mirvetuximab soravtansine-gynx 的谷浓度没有观察到有临床意义的差异。抗 mirvetuximab soravtansine-gynx 抗体的生成与输液相关反应发生率较高有关[*见不良反应（6.1）*]。尚未充分表征抗药抗体对有效性的影响。基于有限的数​​据，与 ADA 阴性患者相比，ADA 阳性患者体内抗 mirvetuximab soravtansine-gynx 抗体的存在可能与疗效较低有关。

**13 非临床毒理学**

**13.1 致癌、致突变、生育能力受损**

尚未对 mirvetuximab soravtansine-gynx 或 DM4 进行致癌性研究。

DM4 及其代谢物 S- 甲基 -DM4 在体内大鼠骨髓微核研究中具有致畸作用。DM4 和 S- 甲基 -DM4 在细菌回复突变（Ames）实验中未显示致突变性。

尚未对 mirvetuximab soravtansine-gynx 或 DM4 进行生育力研究。

**14 临床研究**

**研究 0416**

在研究 0416（MIRASOL，NCT04209855）中评估了 ELAHERE 的疗效，这是一项多中心、开放标签、主动对照、随机、双组研究，受试者为 FRα 阳性、耐铂上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者（n=453）。患者之前可以接受多达三线的全身治疗。该研究纳入了经 VENTANA FOLR1

（FOLR1-2.1）RxDx 检测确定肿瘤 FRα 表达呈阳性的患者。患有角膜疾病、需要持续治疗的眼部疾病、>1 级周围神经病变或非感染性间质性肺炎的患者被排除在外。

患者被随机分配（1:1）接受 ELAHERE 6 mg/kg（基于调整后的理想体重），每 3 周静脉输注一次，或接受研究者选择的化疗（紫杉醇、聚乙二醇脂质体阿霉素 [PLD] 或拓扑替康），直至疾病进展或出现不可接受的毒性。前 36 周每 6 周进行一次肿瘤反应评估，此后每 12 周进行一次。根据以下因素对随机分组进行分层：随机分组前接受的既往治疗线数（1、2 或 3）以及化疗（紫杉醇、PLD 或拓扑替康）。

主要疗效结果指标是研究者评估的无进展生存期（PFS）、确认的总体缓解率（ORR）和总体生存期（OS）。PFS 和 ORR 根据实体瘤疗效评估标准（RECIST）1.1 版进行评估。

中位年龄为 63 岁（范围：29-88）；66% 是白人，12% 是亚裔，3% 是黑人或非裔美国人，18% 没有报告种族。6% 的患者是西班牙裔或拉丁裔。几乎所有患者的 ECOG PS 评分均为 0（55%）或 1（44%）。14% 的患者之前接受过 1 线全身治疗，39% 的患者之前接受过 2 线全身治疗，47% 的患者之前接受过 3 线全身治疗。37% 的患者之前接受过针对耐铂疾病的全身治疗。62% 的患者之前接受过贝伐珠单抗治疗，55% 的患者之前接受过 PARP 抑制劑治疗。

与化疗相比，随机接受 ELAHERE 治疗的患者 PFS、ORR 和 OS 显示出具有统计学意义的改善。表 9 以及图 1 和图 2 总结了研究 0416 的疗效结果。

	<b>ELAHERE n=227</b>	<b>化疗<sup>a</sup> n=226</b>
<b>无进展生存期（PFS）</b>		
发生事件的患者人数（%）	176（78）	166（73）
中位月数（95% CI）	5.6（4.3, 5.9）	4.0（2.9, 4.5）
风险比（95% CI）	0.65（0.52, 0.81）	
P 值 <sup>b</sup>	<0.0001	
<b>总体生存期（OS）</b>		
发生事件的患者人数（%）	90（40）	114（50）
中位月数（95% CI）	16.5（14.5, 24.6）	12.7（10.9, 14.4）
风险比（95% CI）	0.67（0.50, 0.88）	
P 值 <sup>b</sup>	0.0046	
<b>确认的总体缓解率（ORR）</b>		
基线时有可测量疾病的患者人数	225	224
ORR（95% CI）	42%（36, 49）	16%（12, 22）
完全缓解	5%	0%
部分缓解	37%	16%
P 值 <sup>b</sup>	<0.0001	

<sup>a</sup> 化疗：紫杉醇、PLD 或拓替替康。

<sup>b</sup> 基于分层对数秩检验的双侧 P 值。

<sup>b</sup> 基于 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）检验的双侧 P 值。

**图 1：研究 0416 中无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线**

